Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

Die klinischen Auswirkungen bei oraler und lokaler Applikation von Vitamin A-Säure beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Angelika Schumacher
aus Berlin

1973

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Berlin 65
Direktor: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

Die klinischen Auswirkungen bei oraler und lokaler Applikation von Vitamin A-Säure beim Menschen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Angelika Schumacher
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Günter Stüttgen

Korreferent: Professor Dr. med. Franz Klaschka

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8. März 1973

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543105_0026

Inhaltsverzeichnis

Seite

A. Einleitung 7

B. Krankengut und Methodik 11

C. Eigene Untersuchungen 16

1. Orale Verträglichkeit und Dosierung 16
   a) Klinische Nebenwirkungen 17
   b) Laboruntersuchungen 22
   c) Augeninnendruckmessungen 22

2. Orale Applikation bei
   a) Psoriasis vulgaris 24
   b) Akne vulgaris 34
   c) Erythrodermia ichthyosiformis congenita 39

3. Lokale Applikation bei
   a) Psoriasis 39
   b) Seborrhoischen Warzen 41

D. Diskussion der Ergebnisse und kritische Beurteilung 44

E. Zusammenfassung 48

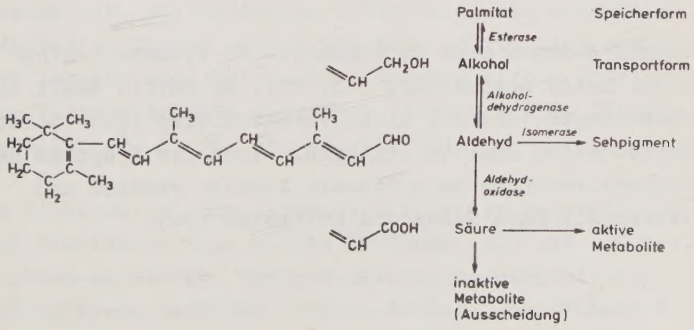
F. Literaturverzeichnis 50

Die klinischen Auswirkungen bei oraler und lokaler Applikation von Vitamin A-Säure beim Menschen

A. Einleitung

Im Jahre 1946 wurde unabhängig voneinander in zwei verschiedenen Arbeitskreisen Vitamin A-Säure synthetisiert und näher untersucht (2, 21). Diese Verbindung wurde jedoch für die Klinik erst durch die Synthese größerer Mengen Vitamin A-Säure interessant, nachdem POMMER und Mitarbeiter (27) den Weg eines großtechnisch nutzbaren Verfahrens erschlossen hatten.

Vitamin A-Säure (Retinolsäure oder Retinsäure nach neuerer Nomenklatur, engl. retinoic acid) enthält fünf konjugierte Doppelbindungen und ist dem Vitamin A (= Vitamin A-Alkohol) analog aufgebaut, wobei nur die alkoholische Gruppe durch eine Säuregruppe ersetzt ist (s. Abb. 1).



Sie ist eine gelbe kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 181° Celsius. Auf Grund ihrer 5-konjugierten Doppelbindung ist sie empfindlich gegen Luft und Licht, was bei ihrer Aufbewahrung vor der Verwendung berücksichtigt werden muß.

Die übliche Form ist die in der Abb. 1 angegebene all-trans-Verbindung.
Mol pro Mol entspricht 1 mg Vitamin A-Säure 3.500 IE Vitamin A-Palmitat.

Die Tatsache, daß Vitamin A-Säure nach Zufuhr von Vitamin A-Alkohol oder A-Aldehyd aus dem Blut, der Galle und weiteren Organen gewonnen werden konnte (9, 13, 14, 28), zeigt, daß sie als ein Stoffwechselprodukt des Vitamin A angesehen werden kann, während eine Umwandlung der Vitamin A-Säure in Vitamin A-Alkohol oder A-Aldehyd bisher nicht beobachtet werden konnte.

Obwohl Vitamin A-Säure und Vitamin A chemisch sehr ähnlich aufgebaut sind (Abb. 1), zeigen sie doch erhebliche Unterschiede in ihrer biologischen Wirkung und im Stoffwechsel (36, 37). So kann Vitamin A-Säure Vitamin A innerhalb zahlreicher Funktionen wie Wachstum und Epithelschutz (12) ersetzen, aber weder die Sehkraft noch die Fortpflanzung gewährleisten (7, 12, 18, 19, 36).

Vitamin A-Säure wird im Gegensatz zu Vitamin A nicht in der Leber gespeichert (12, 26). Es dürfte damit zusammenhängen, daß sie nicht verestert wird (36). Diese Eigenschaften könnten erklären, warum die Symptome der A-Hypervitaminose nach Vitamin A-Säure rascher und stärker als nach Vitamin A auftreten (34).

WEITZEL und SCHNAPKA (36) konnten erstmals genauere Angaben über die rasche Metabolisierung nach oral zugeführter Vitamin A-Säure liefern und Hinweise geben, auf welchen Reaktionswegen die Vitamin A-Säure so schnell aus dem Stoffwechsel verschwindet.

Die andersartigen Eigenschaften bezüglich Funktion, Speicherung, Verteilung, Metabolismus und Exkretion weisen darauf hin, daß die Vitamin A-Säure unter den Verbindungen mit Vitamin A-Wirksamkeit eine Sonderstellung einnimmt.

Bei ersten therapeutischen Untersuchungen durch STÜTTGEN mit lokal applizierter Vitamin A-Säure bestätigte sich die Vermutung, daß sie bei einigen Dermatosen höhere Wirksamkeit zeigt als oral oder lokal angebotenes Vitamin A (31).

Eine weitere Bestätigung erfolgte durch BEER im gleichen Jahr (3).

Die überlegene Wirkung hatte sich in Beobachtungen über die Schuppenlösung bei Ichthyosis und den Keratoserückgang bei senilen Keratosen gezeigt (3, 15, 32).

Bei den verschiedenen dermatologischen Affektionen wie Ichthyosis, Erythrodermia ichthyosiformis congenita, Psoriasis, Morbus Darier und Akne zeigte sich besonders bei lokaler Applikation eine therapeutische Überlegenheit von Vitamin A-Säure gegenüber Vitamin A bzw. Vitamin A-Palmitat (3, 9, 15, 16, 22, 31, 35).

Im Hinblick auf die Permeation intakter menschlicher und tierischer Haut konnte STÜTTGEN (30) mit ^{14}C bzw. tritium-markierten Verbindungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Vitamin A-Säure und Vitamin A feststellen.

Abb. 2

Vergleich wichtiger Eigenschaften und Wirkungen von Vitamin A-Säure und A-Alkohol

	Vit. A	Vit. A-Säure
Formel	R-C(OH/H) R - C(O/H)	R - C(O/OH)
Stoffwechsel	$RCH_2OH \rightleftharpoons RCHO$ ⇅ Vit.A - Ester	$RCH_2OH \rightleftharpoons RCHO \rightarrow RCOOH$ $RCOOH \rightarrow$ Inaktive Produkte
Leberspeicherung	+	-
Beteiligung an d. Sehfunktion	+	-
Wirkung auf Reproduktion	+	(+) -
Intrakranielle Hypertension	+	+
Wachstumsförderg.u. Epithelschutzwirkg.	+	+
Hemmung u. Rückbildg. der Metaplasie	+	+
Hemmung von Retentionskeratosen	+	+
Hautirritationen	-	Dosisabhängig +
Therapieerfolg beschrieben bei oral/lokal	senilen Keratosen. Leukoplakien, einige bösartige epith. Geschwülste, Keratosis suprafollik. Akne	
Besserung bei	Ichthyosis vulg. u. cong., Morbus Darier, Rosacea	
Orale Hypervitaminisierung bei	Hyperkeratosen der Handinnenfläche u. Fußsohlen, Altershaut, Seborrhoe	Psoriasis

Ermutigt durch die positiven Ergebnisse bei lokaler Applikation mit Vitamin A-Säure sollte diese klinische Studie feststellen, ob nach oraler Applikation bessere Wirkungen zu erzielen sind. Die Voraussetzung dafür ist die Prüfung der Verträglichkeit der Vitamin A-Säure, außerdem müssen Dosierung, Nebenwirkungen und therapeutischer Erfolg in Einklang gebracht werden.

B. Krankengut und Methodik

Zur Untersuchung wurden 75 Patienten beiderlei Geschlechts unterschiedlichen Lebensalters mit Psoriasis, Akne und Erythrodermia ichthyosiformis congenita aus dem ambulanten und stationären Krankengut der Klinik ausgewählt. Ihnen wurden zweimal wöchentlich Fragen gestellt und Untersuchungen vorgenommen nach einem standardisierten Fragebogen (Abb. 3),in dem alle bisher bekanntgewordenen Wirkungen und Nebenwirkungen der Substanzen mit Vitamin A-Wirksamkeit berücksichtigt waren.

In dieser Studie wurden bei allen Patienten jeweils vor Beginn der Behandlung in zweiwöchigen Abständen und nach Abschluß der Behandlung Laboruntersuchungen durchgeführt (Tab. II).

Wenn sich herausgestellt hatte, daß keine Abweichungen von den Normalwerten vorhanden waren, wurde auf weitere Laboruntersuchungen verzichtet, zumal auch die Dosierung erheblich reduziert wurde.

Die Vergleichsfotos vor und nach der Behandlung sollten die Hautveränderungen objektivierbar machen (Abb. 4 - 8, 11 - 13).

Bei 5 Psoriasis-Patienten wurden histologische Schnitte vor Beginn und nach Beendigung der Behandlung angefertigt (Abb. 9, 10).

Um einen Therapieerfolg bei Akne vulgaris objektiv beurteilen zu können, wurde ein Auswertungszählschema entwickelt, das einen Vergleich der Effloreszenzenzahl im Hauptlokalisationsgebiet der Erkrankung unter standardisierten Bedingungen ermöglichte (Abb. 4).

Abblassung, Rezidivfreudigkeit, Schnelligkeit und Ausmaß der Schuppenlösung waren die maßgebenden klinischenGesichtspunkte für die Beurteilung der Psoriasis und der Erythrodermia ichthyosiformis congenita.

Wegen der bei A-Hypervitaminose festgestellten intrakraniellen Hypertension (20, 24) durch Steigerung des Liquordruckes wurde in der vorliegenden klinischen Studie der intraoculare Druck gemessen.

Diese Messungen wurden in der Abteilung für Augenkrankheiten im Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin (Dirigierender Arzt: Prof. Dr. Söllner), vorgenommen.

Die häufig auftretenden Kopfschmerzen nach Vitamin A-Säure-Applikation (Tab. I) konnten erfolgreich mit Analgetica wie Aminophenazon und Salizylaten beeinflußt werden. Im Gegensatz zu den Bonner Arbeitskreisen (17) konnten wir mit Furosemid (Lasix) keine Besserung dieser Beschwerden erreichen.

Als Präparat wurde von der Firma Hoffmann - La Roche, Grenzach, Ro 1 - 5488 zur Verfügung gestellt. Es lagen Kapseln zu 5 mg, 10 mg, 50 mg und 100 mg Vitamin A-Säure zur peroralen Verabreichung und Vitamin A-Säure Salbe in Form einer 0,3 %igen Fettsalbe vor.

Abb. 3

Fragebogen zur Erfassung der klinischen Nebenerscheinungen

Kopfschmerzen:	ja/nein	- Dauer - Schwere - Lokalisation
Schwindel:	ja/nein	- Drehschwindel - Schwindel bei Lagewechsel
Juckreiz:	ja/nein	- Pruritus - excorierte Stellen - Lokalisation
Schweißabsonderung:	ja/nein	- regelmäßig - seit wann
Tachykardie:	ja/nein	- vorübergehend - dauernd - seit wann
Nykturie:	ja/nein	- Oedeme - Lokalisation
Appetit:		gut - mäßig - schlecht
Appetitlosigkeit:	ja/nein	- seit wann
Gewicht:		konstant - Zunahme - Abnahme
Übelkeit:	ja/nein	- Häufigkeit - seit wann
Erbrechen:	ja/nein	- Häufigkeit - seit wann
Stuhlgang:		normal - obstipiert - Durchfall
Verdauungsstörungen:	ja/nein	- Völlegefühl - seit wann
Miktion:		normal - gestört
Menses:		regelmäßig - unregelmäßig
Schlaf:		gut - schlecht - rasche Ermüdbarkeit - Benommenheit - Somnolenz
Lippenveränderungen:	ja/nein	- trocken - rissig - Schuppung
Naseneingangsveränderungen:	ja/nein	- Schuppung - Rhagaden - Fissuren
Mundschleimhautveränderungen:	ja/nein	- Trockenheit - Entzündung - Blutung
Nägelveränderungen:	ja/nein	- weich - hart - Abbrechen
Hautveränderungen:	ja/nein	- Blässe - Ekzem - Oedem - Rötung - Exanthem - Pigmente - Schuppen - Papeln

Haarausfall:	ja/nein	- Lokalisation - diffus - fleckförmig - trocken - fettig - brüchig - Axilla - Genital - Wimpernbehaarung
Knochen- und Gelenkschmerzen:	ja/nein	- Dauer - Einschränkung der Beweglichkeit - berührungsempfindlich - Lokalisation
Doppeltsehen:	ja/nein	- seit wann
Bulbusdruckempfindlich:	ja/nein	
Paraesthesien:	ja/nein	- Akro - peripher - zentral
Reizbarkeit:	ja/nein	- normal - zugenommen - abgenommen - Nervosität
Unruhe:	ja/nein	- leicht - mittel - schwer

Klinische Untersuchungen:	Laborchemische Untersuchungen:
Leberstörungen	Blutbild, BSG
Milzstörungen	Serumlipide
psychische Störungen	Elektrophorese
Hautveränderungen	Transaminasen
Schleimhautveränderungen	alk. Phosphatase
Augenveränderungen	Ca.
Knochenveränderungen	Prothrombin
Haarbeschaffenheit	
Nägelbeschaffenheit	

Augenarzt - Histo. - Foto

Abb. 4

Untersuchungsschema bei Akne vulgaris zur Objektivierung eines Therapieerfolges nach oraler Vitamin A-Säure-Applikation durch

1. Zählung auf einer Gesichtshälfte bzw. im Nasen-Mundbereich

   a) offene und geschlossene Comedonen
   b) Pusteln
   c) Papeln
   d) Knoten und Cysten

   Bewertung des Therapieerfolges:

Resultat		Abnahme d. Effloreszenzen
sehr gut	++++	75 - 100 %
gut	+++	50 - 75 %
mäßig	++	25 - 45 %
ungenügend	+ 0	25 %

2. Fotographische Vergleichsfotos vor und nach Behandlung

3. Einfache klinische Bewertung:

   sehr gut (++++) : vollständiges Verschwinden der Effloreszenzen

   gut (+++) : bedeutende Abnahme der Effloreszenzen, jedoch keine vollständige Heilung

   mäßig (++) : leichte Besserung, Persistenz von mehr als der Hälfte der Effloreszenzen

   ungenügend (+ 0): Persistenz von mehr als 75 % der Effloreszenzen

C. Eigene Untersuchungen

Zu Beginn der Untersuchungen lagen keinerlei Erfahrungen über Dosierungen und Nebenwirkungen bei oraler Applikation von Vitamin A-Säure beim Menschen vor.

1. Orale Verträglichkeit und Dosierung

In Voruntersuchungen war festgestellt worden, daß bereits nach geringen Dosen von Vitamin A-Säure (10 mg) Allgemeinwirkungen auftreten können, die bisher nur von sogenannten subtoxischen Dosen Vitamin A-Palmitat bekannt waren (17, 20, 29, 33). Neben Allgemeinerscheinungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und vermehrte Müdigkeit standen besonders Veränderungen im Bereich der Haut und Schleimhäute im Vordergrund (Tab. I). Es wurde eine deutliche Dosisabhängigkeit der Nebenerscheinungen beobachtet. Daher wurden zunächst die Verträglichkeit und allgemeinen Auswirkungen von 1 - 4-wöchiger oraler Vitamin A-Säure-Applikation bei 14 stationär behandelten Psoriatikern geprüft (Tab. III).
Einige der aufgetretenen Nebenwirkungen (nach Tab. I) sind in Abbildung 4 - 6 fotographisch festgehalten.

Es zeigte sich, daß man zwischen Früh- und Spätsymptomen unterscheiden muß. In den ersten 8 Tagen sind Kopfschmerzen, Appetitverringerung, Erytheme und eine sich langsam entwickelnde Lippentrockenheit häufig. Haarausfall, Rhagaden und Trockenheit im Bereich des Naseneingangs, Petechien und auch psychische Alterationen stellen sich erst später ein. Eine regelmäßige Reihenfolge im Auftreten der Symptome (Tab. I) war nicht zu erkennen. Alter und Allgemeinzustand der Patienten spielen eine große Rolle.
Bei einer 81-jährigen Patientin, die täglich 200 mg Vitamin A-Säure erhielt, traten nach 3 Wochen bester Verträglichkeit plötzlich völlige Verwirrtheit und

Desorientierung auf, die 2 Tage nach Absetzen der Medikation wieder verschwanden.

Alle beschriebenen klinischen Nebenwirkungen (Tab. I) waren nach Absetzen der Vitamin A-Säure-Applikation bereits nach 1 - 2 Wochen voll reversibel.

Bei hoher Dosierung (100 mg - 200 mg Vitamin A-Säure) traten bei den beiden Patientinnen schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Petechien, psychische Alterationen und Ansteigen der Transaminasen in pathologische Bereiche auf, die eine weitere Applikation nicht zuließen.

Bei mittlerer Dosierung (20 mg, 50 mg, 100 mg Vitamin A-Säure) stehen an Nebenwirkungen Kopfschmerzen, migräneartige Zustände und Lippentrockenheit im Vordergrund.

Bei niedriger Dosierung (5 mg - 20 mg Vitamin A-Säure), wie sie besonders bei den Akne-Patienten appliziert wurde, traten keine Nebenwirkungen auf (Tab VI).

Außer der Prüfung der klinischen Nebenwirkungen (Tab. I u. Tab. III) wurde untersucht, ob Veränderungen durch Laborwerte zu erfassen waren (Tab. II).

Es wurden bei 15 Patienten folgende Werte (BSG, Leukozyten, Albumine, Gamma-Globuline, Gesamt-Lipide, Cholesterin, Transaminasen und alkalische Phosphatase) jeweils vor Beginn der Behandlung, sowie in wöchentlichen Abständen bis 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung kontrolliert (Tab. II).
Während die BSG, Leukozyten, Albumine, Globuline, Cholesterin und Calcium geringfügig beeinflußt wurden, innerhalb der Normwerte blieben, fanden sich bei den

Tab. I

Klinische Nebenwirkungen nach oral applizierter Vitamin A-Säure bei 30 Patienten, nach der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet

1	Lippentrockenheit	24
2	Flächige Desquamation	23
3	Kopfschmerzen	22
4	Erythem (bzw. Flush)	22
5	vermehrte Hauttrockenheit	15
6	vermehrte Müdigkeit	13
7	Bulbusdruckempfindlichkeit	11
8	leichte Appetitverminderung	11
9	vermehrtes Durstgefühl durch Gaumentrockenheit	9
10	Übelkeit bis Erbrechen	8
11	vermehrter Juckreiz	7
12	verminderter Juckreiz	4
13	Schwindegefühle	6
14	vermehrte Transpiration	6
15	Petechien	5
16	Haarschuppenprovokation	4
17	Ödematöse Gesichtsschwellung	3
18	Psychische Alteration	3
19	Naseneingangstrockenheit	3
20	Haarausfall	2

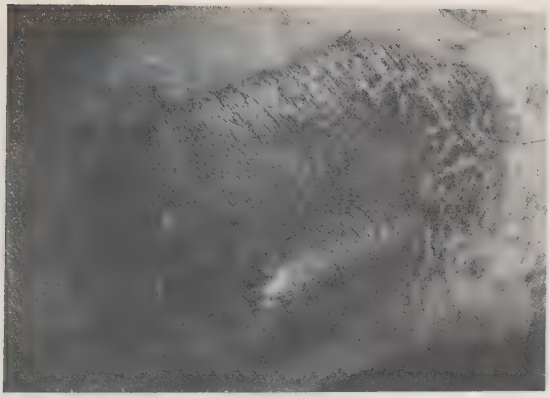


Abb. 4: 59 jähriger Patient mit chron. Psoriasis vulgaris.
Ausgeprägte flächige Descuamation mit Erythem 8 Tage nach tgl. Einnahme von 50 mg Vitamin A-Säure

Abb. 5: 35 jährige Patientin W.E. mit chron. Psoriasis vulg.

6 Wochen nach tgl. Einnahme von 100 mg Vitamin A-Säure zeigten sich Petechien mit follikulären angedeuteten Hyperkeratosen, der Rumpel-Leede war positiv. Die psoriatischen Herde waren zum gleichen Zeitpunkt abgeblasst.

Abb. 6a)

Abb. 6

Abb. 6b)

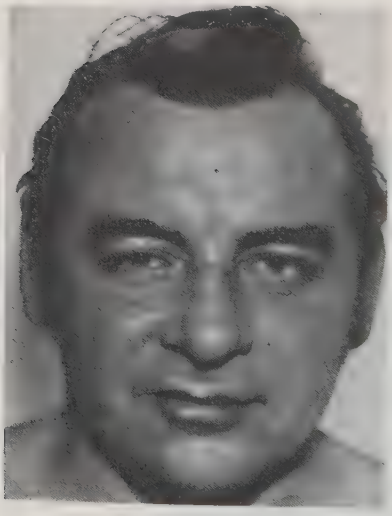


Abb. 6a/b: 38 jähriger Patient S.M. mit Psoriasis vulgaris. Nach erstmaliger Einnahme von 200 mg Vitamin A-Säure zeigte sich eine ödematöse Gesichtsschwellung (a) bei gleichzeitigen starken Kopfschmerzen, Bulbusdruckempfindlichkeit und Nausea. Rückbildung nach 2 Tagen, Aufnahme jedoch erst nach 3 Wochen (b)

Tab. III

Klinische Nebenwirkungen bei 14 stationär behandelten Psoriasispatienten in Abhängigkeit von der applizierten Dosis

	Behdlgs.-Dauer	18 Tg.	13 Tg. -6 Wo.	16 Tg. -6 Wo.	Addition d. Häufigkeit d. Nebenwirkung.
	Dosis/d in mg	200	100	50	
	Pt.-Anzahl	2	5	7	
Lippentrockenheit		2	5	7	14
Flächige Desquamation		2	5	7	14
Kopfschmerzen			4	5	9
Erythem		2	5	5	12
vermehrte Hauttrockenheit			4	2	6
vermehrte Müdigkeit			3		3
Bulbusdruckempfindlichkeit			2	3	5
Leichte Appetitverminderung			3	2	5
vermehrtes Durstgefühl		1	3	2	6
Übelkeit bis Erbrechen			2	2	4
vermehrter Juckreiz			2	1	3
verminderter "			3	2	5
Schwindelgefühle			1		1
vermehrte Transpiration		1	3	2	6
Petechien		2	2	1	5
Haarschuppenprovokation				1	1
Ödematöse Gesichtsschwellung			2		2
Psychische Alteration		2	1		3
Naseneingangstrockenheit		1			1
Haarausfall			2		2

Transaminasen (SGOT, SGPT), der alkalischen Phosphatase und den Gesamt-Lipiden geringfügige Anstiege bis zu 20 % des Ausgangswertes, die jedoch als geringfügig anzusehen sind, da nur bei 1 Patientin pathologische Werte erreicht wurden (Tab. II).

Diese laborfaßbaren Veränderungen waren 1 - 2 Wochen nach Absetzen der Therapie voll reversibel. Lediglich bei der 1 Patientin, die mit der Höchstdosis von 200 mg Vitamin A-Säure behandelt worden war, trat erst nach 3 Wochen eine Normalisierung der pathologischen Werte ein.

Bei 16 Patientin unter verschiedenen Vitamin A-Säure-Dosierungen wurde der intraoculare Druck geprüft. Bei den 2 Patienten, die nur kurzfristig wegen der aufgetretenen Nebenwirkungen in Form von Kopfschmerzen, Kopfdruck, Nausea, Vomitus und Schwindel, 200 mg Vitamin A-Säure täglich erhielten, konnte keine Erhöhung des intraocularen Druckes gemessen werden.
Von 5 Patienten, die täglich 100 mg Vitamin A-Säure erhielten, zeigte sich nur und hier nach einmaliger Einnahme bei Bulbusdruckempfindlichkeit und Gesichtsschwellung (Abb. 6) ein Augeninnendruck von 22 mmHg, der nach mehreren Tagen Pause wieder seinen Ausgangswert erreichte.
Nach Reduzierung der Dosis auf 50 mg traten bei den 7 Patienten keine Augeninnendruckerhöhungen auf. Ebenso konnten bei den Stichproben bei den Akne-Patienten mit 50 mg Vitamin A-Säure täglich keine pathologischen Werte gefunden werden.

Tab. II

Ergebnisse der Laboruntersuchungen nach oral applizierter Vitamin A-Säure in therapeutischen Dosen von 50 - 200 mg

(Untersuchungen bei 15 Patienten, deren Blutwerte jeweils vor Beginn der Behandlung, sowie in wöchentlichen Abständen bis 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung kontrolliert wurden)

			Beeinflussung: davon		
	Normalwerte	Pt-Zahl	Anstieg	Abfall	path. Werte
BSG	Männer -7/-8 Frauen -11/-16	8	7	1	-
Leukozyten	- 8000	11	8	3	-
Albumine	60-65 rel. %	6	5	1	-
-Globuline	8-14 re. %	6	5	1	-
Ges.Lipide	678 ± 180 mg%	11	10	1	-
Cholesterin	bis 250 mg%	10	6	4	-
Ca.	9,5 - 10,5 mg%	7	5	2	-
SGOT	- 12	11	7	3	1
SGPT	- 12	11	9	1	1
alk.Phosphatase	- 50	12	10	1	1

2. Orale Applikation bei:

a) Psoriasis vulgaris

Angeregt durch die Ergebnisse von FROST und WEINSTEIN (15), die Vitamin A-Säure bei Psoriasis lokal angewandt hatten, wurde die Beeinflussung der Psoriasis bei 23 Patienten nach oraler Medikation von Vitamin A-Säure geprüft. Die Tagesdosen lagen zwischen 50 mg - 200 mg. 13 Patienten wurden mindestens 4 Wochen lang stationär, 7 Patienten ambulant behandelt. Bei 3 Patienten mußte die Therapie wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden.

Einheitlich wurde nach oraler Applikation in den ersten Tagen eine Zunahme der Schuppung beobachtet (Abb. 7). Danach war der weitere Verlauf verschieden: sowohl Schwund der psoriatischen Herde nach etwa 4 Wochen, als auch Ausbleiben eines kurativen Effektes wurde festgestellt (Tab. V).

Blieb die Psoriasis durch Vitamin A-Säure oral unbeeinflußt, so wurde die übliche Cignolinreizung eingeleitet. Es stellte sich dabei heraus, daß die Kombination von Vitamin A-Säure oral und Cignolin lokal gleichzeitig oder anschließend die therapeutische Ansprechbarkeit auf Cignolin und damit das therapeutische Ergebnis zu verbessern scheint (Abb. 8).

Die Vorbehandlung, Begleitbehandlung, der therapeutische Erfolg und die Nebenwirkungen bei den 13 stationär behandelten Psoriasis-Patienten zeigt die Tabelle V.
Es muß dabei beachtet werden, daß bei Psoriasis eine spontane Remission auftreten kann, und man muß bei therapeutischen Erfolgen diese Tatsache berücksichtigen und langfristige Nachuntersuchungen anstellen.

Zur Objektivierung der morphologischen Veränderungen wurden bei 5 Patienten vor, sowie 4 - 6 Wochen nach

Abb. 7a)

Abb. 7b)

Abb. 7a/b: 54 jähriger Patient H.M. mit chron.Psoriasis vulgaris (a).
1 Tag nach oraler Einnahme von 100 mg Vitamin A-Säure traten akute Eruptionen flächiger, silber glänzender Schuppung auf (b), deren Rückbildung innerhalb von 2 - 3 Tagen unter der weiteren Medikation erfolgte.

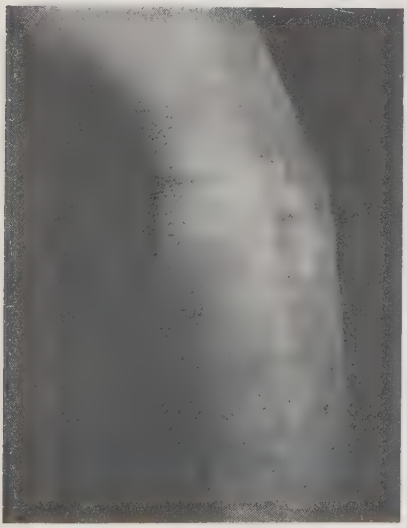


Abb. 7c)
Gleicher Patient wie Abb. 7a und b, 30 Tage nach Gabe von tgl. 100 mg Vitamin A-Säure oral.

Abb. 7c)

oraler Applikation von täglich 100 mg Vitamin A-Säure die psoriatischen Herde histologisch untersucht. Dabei ergab sich keine regelmäßige Beeinflussung der Ausprägung der Proliferation der Retezapfen oder der Entwicklung des Stratum granulosum und der Stärke der Parakeratose. Allerdings schien die Blutfülle im terminalen Strombereich vermehrt zu sein.
Mehrfach wurde die Entwicklung einer Orthokeratose mit ausgeprägtem Stratum granulosum gesehen, womit sich eine Regulation der Ausdifferenzierung angebahnt zu haben schien (Abb. 9).
Die Ausgangshistologie zeigt die typischen Charakteristika einer Psoriasis vulgaris mit Verringerung der Reteleisten und perivasculärer Infiltration, ausgeprägte Parakeratose.

Nach 4 Wochen täglich 50 mg Vitamin A-Säure und zusätzlich lokaler Applikation von Cignolin; SV-Salbe und Triamcinolon waren diese Veränderungen im wesentlichen zurückgebildet. Es lag eine Orthokeratose vor und das Ausmaß der Reteleistenproliferation und schließlich auch die perivasculäre Infiltration hatten sich wesentlich gebessert (Abb. 9).

Im Gegensatz zu diesen Befunden die Histologie von einem Patienten (Abb. 10), der nur mit Vitamin A-Säure oral (100 mg/d) behandelt worden war, ohne jegliche zusätzliche lokale Begleitbehandlung.
Nach 1 Woche täglich 100 mg Vitamin A-Säure zeigten sich alle Charakteristika einer Psoriasis, wie Verbreiterung der Retezapfen, perivasculärer Infiltration, hochgezogene Papillarkörper und Parakeratose.
Nach 5-wöchiger Verabreichung von täglich 100 mg zeigte sich im Prinzip keine entscheidende Änderung, sowohl des klinischen Bildes als auch der hier gezeigten histologischen Befunde, insbesondere sind die klobigen Retezapfen weiterhin bemerkenswert.

Behandlung der Psoriasis vulgaris mit Vit. A-Säure oral in Kombination mit unterschiedlicher lokaler Behandlung. Therapeutischer Erfolg und Nebenwirkungen

Name	Vorbehandlung (ohne befriedigenden Erfolg)	A-Säure oral und (Sal.Vas 2 % lokal)	Erfolg nach 14tägiger Anwendung	Begleitbehandlung unter Weiterführung der Vit.A-Säure oral	Therapeut. Erfolg zum Ende der Behandlungsserie	Nebenwirkungen nach Tab. I
P.	2 Mo.Cignolin, Salicyl-Vas., Ultralan-S., Teer,Triamcinolon	200 mg 18 Tg.	mässig	Vit.A-Säure Salbe 0,3 ig (re.Bein)	mässig	1,3,4,5,6,7, 8,13,14,17
G.	3 Tg.Sal.Vas. 3 Tg.Cignolin	100 mg 13 Tage	mässig	Sal.Vas. Cignolin	sehr gut	1,5,7,8,9
M.	3 Wo.Sal.Vas. Triamcinolon Cignolin Teervas.	100 mg 7 1/2 Wo.	mässig	Vit.A-Säure Salbe	mässig	1,2,3,4,5,6, 7,8,9,10,11, 12,14,15
E.	16 Tg.Sal-Vas. Triamcinolon Cignolin	100 mg 6 1/2 Wo. danach	mässig	Vit.A-Säure-Salbe	sehr gut	1,2,3,4,5,6, 7,8,9,10,14, 15,16
N.	1 Mo.Sal.Vas. Triamcinolon Cignolin Psorimed Psoriasis-Salbe,Teervas.	50 mg 6 1/2 Wo.	sehr gut	Vit.A-Säure-Salbe	sehr gut	1,5,6,7,8,9, 15,16
M.	9 Tg.Sal.Vas. Triamcinolon Cignolin	100 mg 1 Mo.	gut	Cignolin, Höhensonne, Heilbäder	sehr gut	1,3,5,8,9, 10,11,14
G.	8 Tg.Sal.Vas. Cignolin	100 mg 3 Wo.	gut	Cignolin Triamcinolon	gut	1,3,5,6,10, 12,13,15
B.	4 Tg.Sal.Vas. 5 Tg.Vit.A-Säure-Salbe nur Wade	50 mg 16 Tage	mässig	Vit.A-Säure	mässig	1,3,5,10,11 12,15
C.	24 Tg.Sal. Vas.,Cignolin Eucerin,Triamcinolon	50 mg 4 Wo.	mässig	Triamcinolon Cignolin	mässig	1,3,4,5,6,7 8,9
W.	über Monate Celestan-V-Salbe, Sal.Vas., Volon-A-Tinktur	50 mg 4 Wo.	gut	Vit.A-Säure-Salbe	sehr gut	1,3,5,9,10
M.	kurz vorher Mischsalbe (Bethnesol, Ac.saliv. Vas.flav. Sal.Vas.	50 mg 3 Wo.	gut	Vit.A-Säure-Salbe	gut	1,2,5,10.11, 12
T.	kurz vorher Mischsalbe s.o.	50 mg 4 Wo.	ohne Erfolg	Vit.A-Säure Salbe	mässig	1,3,5,9,10
M.	Sal.Vas.	50 mg 21 Tg.	ohne Erfolg	Sal.Vas.	mässig	1,3,5,10

Abb.8a

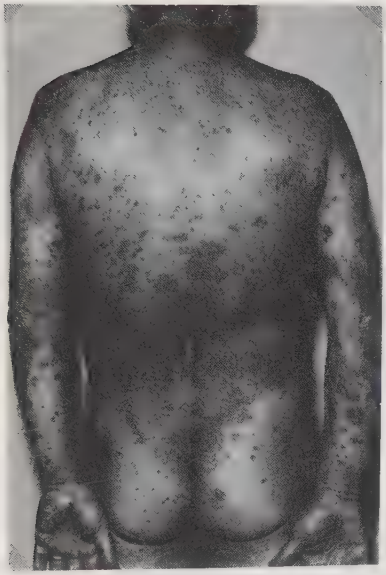


Abb.8a:
50 jähriger Patient H.M. mit chron. Psoriasis vulg. vor Behandlung mit Vitamin A-Säure nach 9mTagen Behandlung mit der üblichen Reiztherapie (Cignolin)

Abb.8b)

Abb. 8b:
Gleicher Patient wie Abb. 8a 4 Wochen nach tägl. Einnahme von 100 mg Vitamin A-Säure. Die in 8a genannte Lokalapplikation wurde in dieser Zeit weitergeführt.

Abb. 8c

Abb. 8c:
66 jährige Patientin P.C. mit chronischer Psoriasis vulgaris vor Behandlungsbeginn mit Vitamin A-Säure nach 4 Wochen Behandlung mit der üblichen Reiztherapie (Cignolin)

Abb. 8d)

Abb. 8d:
Gleiche Patientin wie Abb. 8c 4 Wochen nach täglicher Einnahme von 50 mg Vitamin A-Säure. Die in 8c genannte Lokalapplikation wurde in dieser Zeit weitergeführt.

Abb.9a

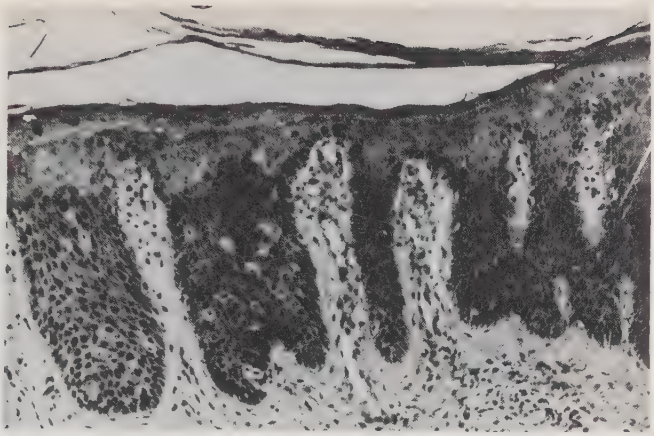


Abb.9a: Der histologische Befund vor Beginn der Behandlung mit Vitamin A-Säure oral zeigt die typischen Charakteristika einer Psoriasis vulgaris mit Verringerung der Reteleisten, perivasculärer Infiltration und ausgeprägter Parakeratose.

Abb.9b)

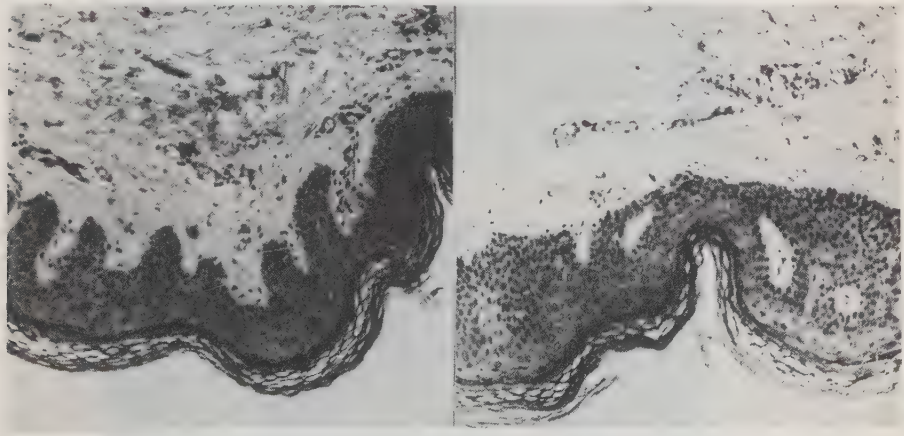


Abb.9b: Sie zeigt die histologischen Befunde des gleichen Patienten wie Abb.9a 4 Wochen nach täglicher Einnahme von 100 mg Vitamin A-Säure. Die oben beschriebenen Veränderungen haben sich im wesentlichen zurückgebildet.
Das Bild zeigt jetzt eine Orthokeratose, das Ausmaß der Reteleistenproliferation und schließlich auch die perivasculäre Infiltration haben sich wesentlich gebessert.

Abb.10a)

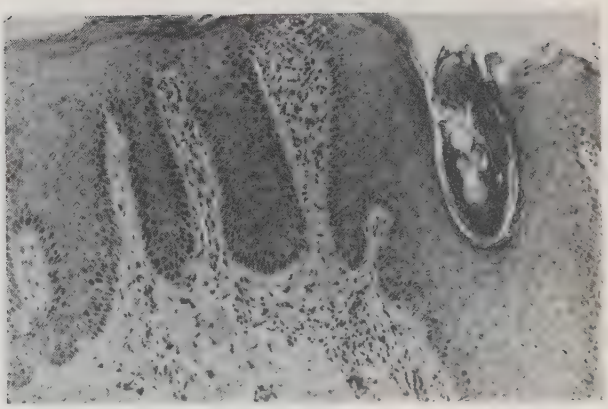


Abb. 10b)

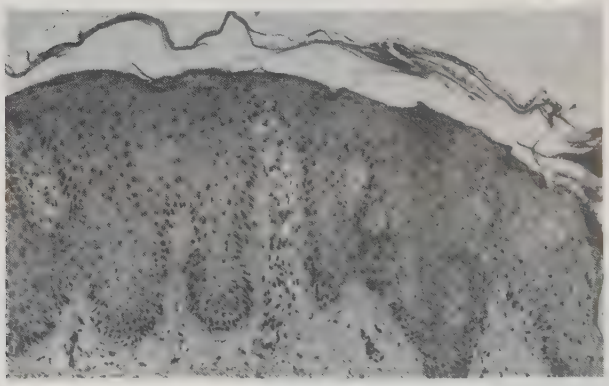


Abb.10c)

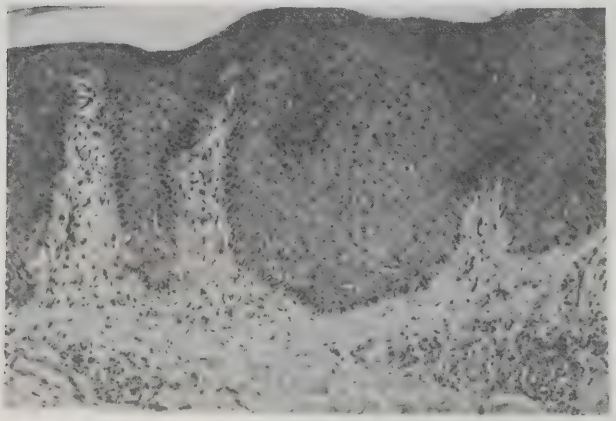


Abb.10a) Charakteristika einer Psoriasis, wie Verbreiterung der Retezapfen, Infiltration perivasculär, hochgezogene Papillarkörper und Parakeratose.

Abb.10b) Sie zeigt die Histologiebefunde des gleichen Patienten wie Abb.10a 1 Woche nach Verabreichung von täglich 100 mg Vitamin A-Säure ohne Befundänderung.

Abb.10c) Sie zeigt die Histologiebefunde des gleichen Patienten wie Abb.10a 5 Wochen nach Verabreichung von täglich 100 mg Vitamin A-Säure. Es zeigt sich hierbei im Gegensatz zu Abb.9a/b keine entscheidende Änderung sowohl des klinischen Bildes als auch der hier gezeigten histologischen Befunde. Insbesondere sind die klobigen Retezapfen weiterhin bemerkenswert.

b. Akne vulgaris:

Bereits BEER (3), sowie KLIGMAN und Mitarbeiter (22) hatten auf eine therapeutische Wirkung der Vitamin A-Säure-Anwendung bei Akne vulgaris hingewiesen.

Bei insgesamt 13 stationär und 47 ambulant behandelten Patienten konnte nach oraler Vitamin A-Säure Applikation bevorzugt nach der Dosierung von 50 mg die Entwicklung einer Gesichtsrötung, die äußerlich etwa dem Zustand nach einer Sonnenexposition ähnelte (Sonnenbrand) beobachtet werden. Dieser Effekt trat bereits frühzeitig auf, verschwand jedoch innerhalb der ersten Woche nach erstmaliger Einnahme.
Die therapeutischen Erfolge waren eindeutig. Das Ausmaß der Besserung beim Auszählen der Pusteln, Papeln und Komedonen in einem bestimmten Gesichtssektor betrug 70 %.

Eine Rückbildung der Akne vulgaris war bei mindestens 4-wöchiger oraler Applikation von täglich 5 mg (15 Patienten) oder 10 mg (26 Patienten) Vitamin A-Säure bei der überwiegenden Zahl der Patienten zu beobachten. Ein schnelles Ansprechen auf die orale Applikation innerhalb der ersten Woche ließ prognostisch günstige Aussagen über den weiteren Erfolg der Behandlung zu.

Die Vorbehandlung, Begleitbehandlung, der therapeutische Erfolg und die Nebenwirkungen bei den 9 stationär und 41 ambulant behandelten Akne-Patienten zeigt die Tabelle VI.
Die Abbildung 11 zeigt einen 15-jährigen Patienten, der 4 Wochen täglich nur mit 50 mg Vitamin A-Säure behandelt wurde und bis jetzt 2 Jahre rezidivfrei geblieben ist.

Tab. VI

Behandlung der Akne vulgaris mit Vit. A-Säure oral in Kombination mit unterschiedlicher lokaler Behandlung. Therapeutischer Erfolg und Nebenwirkungen.

Nr.	Vorbehandlung (bisher ohne befriedigenden Erfolg)	Vit.A-Säure oral 50 mg	Begleitbehandlung	Therapeut. Erfolg	Nebenwirkungen nach Tab. I
1.	2 Jahre Teerseife, Akne-Vausept, Penicillin, Sulfonamide	4 Wo.	Dampfbäder Höhensonne	gut bis sehr gut	1,3,5,8,10
2.	Aknefug-H-Lotio	5 Wo.	Aknefug-Lotio	sehr gut	1,5,6,8
3.	Aknefug Kosm.Bhdlg.	4 1/2 Wo.	Aknefug-Lotio	gut	1,3,5,8,10,11, 14,15
4.	1 Mo.Achromycin; 2 Mo.Tetracyclin Aknefug	5 Wo.	Aknefug-Lotio	gut	1,3,5,8,9,10 15,16,17
5.	3 Mo.Macocyn Aknefug	3 1/2 Wo.	Aknefug-Lotio	gut	1,3,5,8,9,10 14,16
6.	1 Jahr Aknefug Lotio, Linola H, Teilfräsung	3 Wo.	Macocyn (etwa gleichzeitig begonnen)	sehr gut	1,3,5,8,9,10,12 13,14,16
7.	1 Jahr Aknetinkt. Waschgel, Animbo Tinkt. Kosm.Bhdlg.	4 1/2 Wo.	Aknefug-Lotio	sehr gut	1,3,5,6,8,10,11,16
8.	über Monate Aknefug liq. Linola-H Kosm.Bhdlg.	5 Wo.	Aknefug liq.	gut bis sehr gut	1,3,5,8,10,11
9.	Schwefeltabl.	4 Wo.	--	mäßig bis gut Rezidiv	1,8,10,12
10-35.	variabel	10 mg mindestens 4 Wochen	Aknefug-Lotio	gut	10,12 bei einem Pat.
36.50.	variabel	5 mg mindestens 4 Wochen	variabel	gut	keine

Abb.11a)

Abb. 11a/b: 15 jähriger Patient K.K. mit Akne vulgaris (a) vor und (b) 4 Wochen nach Behandlung mit täglich 50 mg Vitamin-A-Säure oral.
(Aufnahme frontal)

Abb.11b)

Abb. 11c)

Gleicher Patient wie Abb. 11a/b
(Seitliche Aufnahme)

Abb. 11 d)

C. Erythrodermia ichthyosiformis congenita

Bei 2 Patienten mit Erythrodermia ichthyosiformis congenita, die mit Tagesdosen von 50 mg oral ohne Lokaltherapie behandelt wurden, zeigte sich eine schnelle Wirksamkeit der Vitamin A-Säure, die nach 8 - 14 Tagen zu einer Lösung der festhaftenden Schuppenhaut führte. Danach kam nunmehr eine normale Haut, zunächst nach Abfall der Schuppen durch eine rosa Farbe gekennzeichnet, zum Vorschein. Für eine kritische Beurteilung des Therapieerfolges muß gesagt werden, daß bei diesen Patienten bisher die verschiedenen Versuche in der Anwendung von therapeutischen Möglichkeiten zur Schuppenlösung vergeblich versucht worden waren.
Jedoch traten als lästige Nebenwirkungen nach 11-tägiger Behandlung mit täglich 50 mg Vitamin A-Säure bei 1 Patienten Epistaxis auf, Petechien im Bereich des Penis und der Analgegend (wie Abb. 5) und zur gleichen Zeit stellten sich Rhagaden an den Mundwinkeln und eine hochgradige Lippentrockenheit ein. Diese Nebenwirkungen schwanden 5 Tage nach Absetzen der Medikation. Der kurative Effekt auf die Haut war allerdings bereits in den ersten 8 Tagen eingetreten (Abb. 12).

3. Lokale Vitamin A-Säure-Applikation bei

a) Psoriasis

Im Tierexperiment und bei klinischer Anwendung kommt es, abhängig von der individuellen Reizschwelle der Körperregion und der Dosis, auf lokale Applikation von Vitamin A-Säure zu Rötung, Schuppung, Ödem und subjektiven Empfindungen wie Juckreiz und Brennen. Unter Entwicklung einer Dermatitis tritt ein sogenannter Schäleffekt zutage (31, 32).

Abb. 12a)

Abb. 12b)

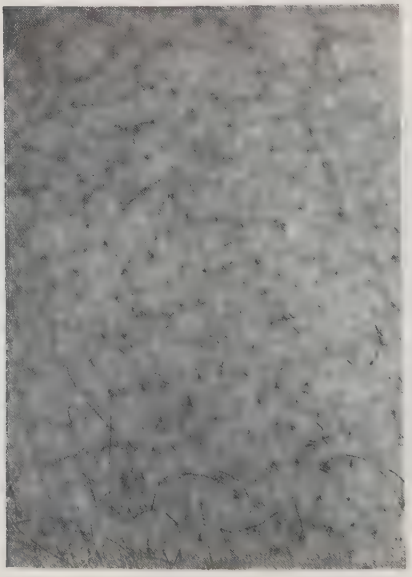


Abb. 12a/b: 48 jähriger Patient S.K. mit ausgeprägter Erythrodermia ichthyosiformis congenita (a) vor Behandlung (b) 3 Wochen nach Behandlung mit täglich 50 mg Vitamin A-Säure oral.

Diese Ergebnisse wurden durch eigene Versuche bei 13 Psoriasis-Patienten, die nur lokal mit Vitamin A-Säure behandelt worden waren, nach 3 - 4 Wochen (Tab. VII) teilweise bestätigt.
Wurde die lokale Vitamin A-Säure-Therapie als Zusatzbehandlung zur oralen Vitamin-A-Säure-Applikation eingesetzt, zeigte sich keine deutliche Beeinflussung und Besserung der Psoriasis; vielmehr erwies sich bei Nichtansprechen auf die alleinige orale A-Säure-Therapie Cignolin als Begleitbehandlung wesentlich erfolgreicher (Abb. 8).

b) Seborrhoischen Warzen

Ausgeprägte seborrhoische Warzen am Stamm wurden bei 8 Patienten 4 - 6 Wochen lang mit 0,1 % - 0,3 %-iger Vitamin A-Säure-Salbe behandelt. Nach einem zunächst akut entzündlichen Stadium kam es zu eindeutiger Rückbildung. Nachbeobachtungen über 1 Jahr zeigten, daß im Bereich des behandelten Hautfeldes kein Rezidiv aufgetreten war, während an anderen Stellen, die nicht mit Vitamin A-Säure lokal behandelt wurden, die Entwicklung seborrhoischer Warzen fortschritt.
Abbildung 13 zeigt das Ergebnis der Behandlung mit 0,3 %-iger Vitamin A-Säure-Salbe im Brustbereich bei einer 52-jährigen Patientin. Anders als bei oraler Therapie war es bei lokaler Applikation von Vitamin A-Säure möglich, die Entwicklung von Erythem und Ödem wenigstens teilweise durch Corticosteroidsalben einzuschränken.

Tab. VII

Wirkung der 0,3 %igen Vitamin A-Säure-Salbe bei 13 Psoriasis-Patienten, die nicht peroral Vitamin A-Säure erhalten hatten

Name	schuppen-lösend	Erythem-stadium	besonders intensive Hautirritation	Abblassung im weiteren Verlauf
1	+	+	++	-
2	+	++	++	+
3	+	-	+	+
4	+	-	+	+
5	+	++	++	-
6	+	-	+	+
7	+	-	(+)	-
8	+	-	schwach +	+
9	+	-	schwach +	+
10	vorübergeh.	-	+	-
11	+	++	++	-
12	+	-	schwach +	+
13	+	-	++	+

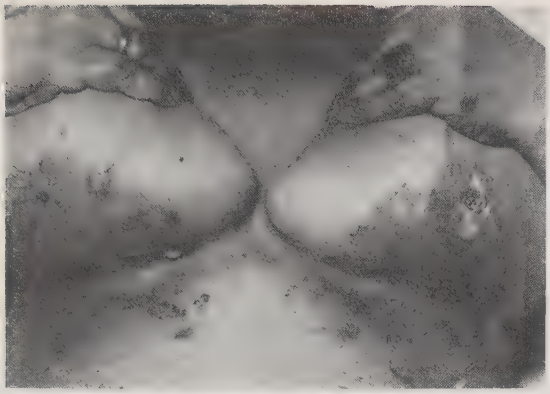


Abb. 13a)

Abb. 13a/b: 67 jährige Patientin F.F. mit seborrhoischen Warzen im Brustbereich (a) vor (b) 4 Wochen nach Behandlung mit 0,3 %iger Vitamin A-Säure-Salbe.

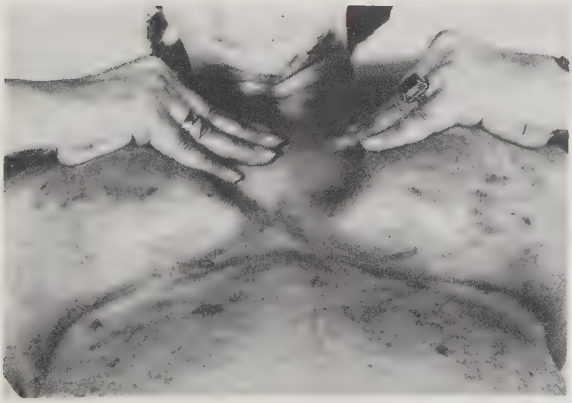


Abb. 13b)

D. Diskussion der Ergebnisse und kritische Beurteilung

Die Bedeutung des Vitamin A als Wachstumsfaktor der Haut sowie als Vorstufe des Sehpurpurs sind seit langem bekannt (2, 12, 24). Über die biologische Wertigkeit ähnlich wirksamer und chemisch verwandter Metabolite herrscht dagegen noch weitgehende Unklarheit.

Immerhin ist die Biosynthese der Vitamin A-Säure aus dem Vitamin A im lebenden Organismus nachgewiesen worden (9, 13, 14, 25, 28), während der umgekehrte Schritt einer Reduzierung der Säure zum entsprechenden Aldehyd und Alkohol, dem Vitamin A also, bisher nicht beobachtet werden konnte.

Dies wirft die Frage auf, ob die Vitamin A-Säure als eine von vielen oder gar als einzige aktive Form des Vitamin A für die Hautwirksamkeit anzusehen ist. Zwar hat sie keinen Einfluß auf die Bildung des Sehpurpurs (2, 12, 24), dessen Biosynthese bekanntlich vom Aldehyd seinen Ausgangspunkt nimmt, während die Wirksamkeit auf die Haut erheblich größer scheint als die des Vitamin A.

So erreicht man bei oraler Vitamin A-Applikation erst mit maximalen Dosen von 3 Mill. IE vergleichbare therapeutische Effekte und ähnliche Nebenwirkungen (17) wie sie unter Vitamin A-Säure mit Dosen von 100 mg erzielt wurden, was nur 3.500 IE, also einem Tausendstel der Vitamin A-Dosis entspricht.

Wegen der zwar ähnlichen aber durchaus nicht identischen Wirkungen auf die Haut kann also vermutet werden, daß Vitamin A-Säure zwar nicht der einzige direkt aktive Metabolit des Vitamin A ist, möglicherweise aber für einen Teil von dessen Hautwirksamkeit verantwortlich ist.

Vitamin A wäre dann als die Speicherform anzusehen, aus der kleine aber hochwirksame Mengen von Vitamin A-Säure in Blut abgegeben werden, die dann nach kurzer Verweildauer in den verschiedenen Geweben (36) relativ rasch metabolisiert bzw. über die Niere ausgeschieden werden (2, 12). Eine genaue Klärung der Verteilungs- und Stoffwechselfragen könnte allenfalls durch subtile und quantitative Unterschungen mit histochemischen und radioaktiven "Tracer-Methoden" erbracht werden.

Ebenso wie über die Probleme des Stoffwechsels herrscht auch in der Frage des Wirkungsmechanismus der Vitamin A-Säure keine Klarheit.
Immerhin weiß man, daß Vitamin A-Säure einen sogenannten lysosomenlabilisierenden Effekt (1, 8, 10, 11, 23) besitzt, wobei Hydrolasen aus den Lysosomen freigesetzt werden.
Ob z.B. die dabei frei werdenden Enzyme bzw. andersartigen Substanzen für die Entwicklung des unter Vitamin A-Säure-Einfluß regelmäßig beobachteten Erythems verantwortlich sind, läßt sich nicht entscheiden. Die in den meisten Fällen mangelnde Beeinflußbarkeit dieses Erythems durch Corticoide und Antihistaminika deuten jedoch darauf hin, daß es wahrscheinlich durch andere als die klassischen Entzündungsmediatoren ausgelöst und erhalten wird.

Eigene Beobachtungen bei Psoriatikern, bei denen eine alleinige orale Vitamin A-Säure-Therapie ergebnislos geblieben war, während die daraufhin eingeleitete Kombinationsbehandlung zusammen mit Cignolin einen weit über den alleinigen Cignolineffekt hinausgehenden Therapieerfolg bewirkte, lassen auch die Möglichkeit offen, daß die Vitamin A-Säure lediglich einen potenzierenden oder permissiven Effekt auf die körpereigene Reaktion bzw. die äußere Zusatzbehandlung hat.

Hinsichtlich des Wirkungsmodus bei Akne vulgaris dürften verschiedene Gesichtspunkte zu berücksichtigen sein. Auf die Verhinderung der Bildung von Keratinpfröpfen, die den Follikelausgang verstopfen und damit einen Talgstau bewirken, hatten bereits KLIGMAN und Mitarbeiter (22) bei lokaler Applikation hingewiesen.

Auffällig war die Komedonenlösung aus den Follikelostien, die durch leichtes Abkratzen zu erreichen war.

In wieweit auch die toxischen Wirkungen der Vitamin A-Säure (Tab. I) auf intrazelluläre Defekte zu beziehen sind, ist noch nicht zu beurteilen.
Eine Beeinflussung der Zellorganellen im Bereich des ZNS mit Degranulierung von Lysosomen und Platzen von Mitochondrien kann als Ursache der oft unangenehmen Nebenerscheinungen von Seiten des ZNS diskutiert werden.

Die bisher beschriebenen Auswirkungen der Vitamin A-Säure auf die Haut sind widersprüchlich und in ihrer Ursächlichkeit nur schwer miteinander vereinbar.

Die von BOLLAG (4, 5) beschriebene Hemmwirkung der Vitamin A-Säure auf einige durch Karzinogene induzierte benigne und maligne epitheliae Tumoren (4, 5), sowie die bei Tier (6) und Mensch (Abb. 4 u. 7) beobachtete psoriasiforme Hautreaktion mit Auftreten feiner Hornschüppchen können übereinstimmend mit einer differenzierungsfördernden Wirkung auf das verhornende Plattenepithel deuten. Demgegenüber steht die beobachtete und erwünschte antihyperkeratotische Wirkung bei Psoriasis. Immerhin wäre auch hier der oben genannte differenzierungsfördernde Effekt dann anzunehmen, wenn man die gesteigerte Epidermopoese bei Psoriasis nicht so sehr als eine primäre Hyperplasie der Basalzellen ansieht, sondern

als sekundäre Zellvermehrung bei mangelnder Hemmung durch Substrate, die vom normalen Gewebe gebildet werden, bei Psoriasis jedoch fehlen. An dieser Stelle könnte die regulative Funktion der Vitamin A-Säure einsetzen.

Alle diese Erwägungen sind jedoch rein spekulativer Natur und können mit den einfachen Mitteln einer klinischen Studie weder bekräftigt noch widerlegt werden.

Bei solcher Unsicherheit bezüglich Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus der Vitamin A-Säure ist bei ihrem klinischen Einsatz noch größte Zurückhaltung geboten, zumal über Organschäden, teratogene Schäden, kanzerogene Effekte und andere mögliche Nebenwirkungen einer solchen Therapie noch keine Aussage gemacht werden kann, da sich die Verlaufskontrollen bisher erst über 2 Jahre erstrecken.
Schwerwiegende Dauerschäden sind jedoch bisher nicht beschrieben worden und traten auch im eigenen Krankengut bisher nicht auf.

Die gute bis sehr gute Wirksamkeit in vielen bisher therapieresistenten Fällen von Psoriasis und Akne vulgaris lassen es immerhin geraten erscheinen, Ziel und Risiko einer Therapie in jedem Fall individuell gegeneinander abzuwägen, zumal es sich hierbei um Erkrankungen handelt, die die Patienten meist recht erheblich in ihrem Lebensgefühl und ihren sozialen Kontaktmöglichkeiten beeinträchtigen. Bei adaequater individueller Dosierung, sorgsamer ärztlicher Überwachung kann die Vitamin A-Säure vielleicht einen Platz in der oralen Therapie von Hauterkrankungen einnehmen. Vorher sind jedoch ausreichende theoretische Grundlagen besonders über die Wirkung auf das Zentralnervensystem, mögliche teratogene Wirkungen und ausgedehntere klinische Studien erforderlich.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die klinische Wirksamkeit oral und lokal applizierter Vitamin A-Säure bei verschiedenen menschlichen Hauterkrankungen geprüft.

Nach einem kurzen Überblick über biochemisches Verhalten und biologische Wirkung der Substanz werden die Behandlungsergebnisse bei insgesamt 75 Patienten dargelegt.

Als häufigste Nebenwirkungen werden Lippentrockenheit, Kopfschmerzen und Erythem beschrieben; das Ausmaß der Nebenwirkungen ist dosisabhängig, alle Nebenerscheinungen sind nach Absetzen der Therapie klinisch reversibel. Pathologische Veränderungen von BSG, Leukozyten, Albuminen, Gamma-Globulinen, Gesamtlipiden, Cholesterin, Kalzium, SGOT, SGPT und alkalischer Phosphatase wurden nicht beobachtet.

Von 23 Patienten (13 stationäre, 5 ambulante) mit Psoriasis vulgaris, die mit Dosen von 50 mg - 200 mg Vitamin A-Säure täglich behandelt wurden, zeigten etwa die Hälfte ein sehr gutes Ansprechen, ein Viertel immerhin noch ein Ansprechen, das durch die übliche zusätzliche Lokalbehandlung verbessert werden konnte, während bei einem Viertel des Krankengutes kein Erfolg zu verzeichnen war.
Bei 5 Patienten mußte die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.

Von 50 Patienten mit Akne vulgaris, die mit täglich 5 mg - 50 mg Vitamin A-Säure oral behandelt worden waren, zeigte sich bei 90 % eine gute bis sehr gute therapeutische Wirkung, nachdem durch Dosisreduktion

die unangenehmen Nebenwirkungen fast alle verschwanden. Der Schwerpunkt der therapeutischen Wirkung war die Komedonenlösung aus den Follikelostien, die gleichzeitig mit einem Schäleffekt der Haut einhergeht.

Bei 2 Patienten mit ausgeprägter Erythrodermia ichthyosiformis congenita konnte eine weitgehende symptomatische Besserung des Leidens nach 8 - 14 Tagen bei täglicher oraler Applikation von 50 mg Vitamin A-Säure erreicht werden.

Positive Ergebnisse der alleinigen Lokalbehandlung mit 0,3 %iger Vitamin A-Säure-Salbe zeigten sich bei 8 von 13 Patienten mit Psoriasis vulgaris und bei 8 Patienten mit seborrhoischen Warzen nach 4 - 6wöchiger Behandlung.

Die bisherigen klinischen Erfahrungen mit Vitamin A-Säure und der mögliche Wirkungsmechanismus werden diskutiert, der therapeutische Wert kritisch gewürdigt.

F. Literaturverzeichnis

1. ANTON, E. und BRANDES, D.:
Studies of L 12 10 leukemia. IV. Ultrastructural findings after in vitro treatment with Cyclophosphamide and vitamin A.
Exp. molec. Path. 7, 156 (1967)

2. AREND, van DORP:
Nature 157, 190 (1946);
INHOFTEN, F. BOHLMANN
M. BOHLMANN: Liebigs Ann. Chem. 568, 47 (1950)

3. BEER, P.:
Untersuchungen über die Wirkung der Vitamin A-Säure
Dermatologica (Basel) 124, 192 (1962)

4. BOLLAG, W.:
Vitamin A-Säure in der Tumortherapie
Schweiz. med. Wschr. 101, 11 (1971)

5. BOLLAG, W.:
Vitamin A and Vitamin A acid in the prophylaxis and therapy of epithelial tumors.
Int. Z. Vitamin-Forsch. 40, 299 (1970)

6. BRAUN-FALCO, O., E. CHRISTOPHERS:
Psoriasiforme Epidermis-Reaktion der Meerschweinchenhaut durch örtliche Vitamin A-Säure Applikation.
Arch. klin. exp. Derm. 234, 70 (1969)

7. BOGUTH, W., HORN, V., SOLLIMAN, M.K. u. WEISER, H.:
Eine neue Methode zur Bestimmung kurz wirksamer Vitamin A-Präparate.
Int. Z. Vitaminforsch. 31, 6 (1960)

8. BRANDES, D. und ANTON, E.:
The role of lysosomes in cellularlytic processes. III. Elektron histochemi cal changes in mammary tumors after treatment with cytoxan and Vitamin A.
Lab. Invest. 15, 987 (1966)

9. DESHMUKH, D.S., MALATHI, P. and GANGULY, J.:
Biochem. et Biophys.
Acta 107, 120 (1965)

10. DINGLE, J.T.:
Action of vitamin A on the stability of lysosomes in vivo and in vitro. In: Lysosomes
Ciba Foundation Symposium, hrsg. von AVS. De Renck und M.P. Cameran, S. 384,
Little Brown & Co., Boston 1963

11. DINGLE, J.T.:
Vitamin A, carotemoids and cell function.
Biol. Reb. 40, 422 (1965)

12. DOWLING, J.E. and WALD, G.:
The biological function of Vitamin A acid.
Proc. nat. acad, S. 46, 587 (1960)

13. DUNAGIN, P.E., ZACHMANN, R.D. and OLSON, J.A.:
Biochem. et Biophys. Acta 124, 71 (1966)

14. EMERICK, R.J., ZILE, M. and DELUCA, H.F.:
Biochem. J. 102, 606 (1967)

15. FROST, P., G.D. WEINSTEIN:
Topical administration of vitamin A-acid for ichthyosiform dermatoses and psoriasis.
J. Amer. med. Ass. 207, 1863 (1969)

16. FULTON, J.E., GROSS, P.R., CORNELIUS, C.E. and KLIGMAN, A.M.:
Darier's disease. Treatment with topical vitamin A acid.
Arch. Derm. 98, 396 (1968)

17. HOEFER-JANKER, H., W. SCHEEF, F.W. BLUMENBERG:
Überraschende Wirkung subtoxischer Vitamin A-Dosen auf die Psoriasis.
Ärztl. Prax. 21, 5238 (1969)

18. HOWELL, J. Mc. C., THOMPSON, J.N. u. PITT, G.A.:
Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficient in vitamin A alcohol but containing vitamin A acid.
I. The male rat.
J. Reprod. Fertil. 5, 159 (1963)

19. HOWELL, J. Mc. C., THOMPSON, J.N. u. PITT, G.A.:
Histology of the lesions produced in the reproductive tract of animals fed a diet deficent in Vitamin A alcohol but containing vitamin A acid.
II. The female rat.
J. Reprod. Fertil. 7, 251 (1964)

20. JENNEKENS, F.G.J. et C.W.M. van VEELEN:
Hypervitaminose A.
Presse mèd. 74, 2925 (1966)

21. KARRER, JUCKER, SCHICK:
Helv. Chem. Acta 29, 704 (1946)

22. KLIGMAN, A.M., FULTON, J.E. and PLEWIG, G.:
Topical vitamin A acid in acne vulgaris.
Arch. Derm. 99, 469 (1969)

23. LUCY, J.A. and DINGLE, J.T.:
Fat-soluble vitamins and biological membranes.
Nature (Lond.) 204, 156 (1964)

24. MOORE, T.:
Vitamin A.
Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1957)

25. Frhr. v. KRESS, H. und K.-U. BLUM:
Vitamine A, E und K.
Klinische und physiologisch-chemische Probleme.
Symposium veranstaltet von der I. Med. Klinik der Freien Universität Berlin v. 7. - 8. Sept. 1967, S. 31.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York

26. OLSON, J.A.:
The Metabolism of Vitamin A.
Pharmacol. Rev. 19, 559 (1967)

27. POMMER:
Angew. Chem. 72, 811 (1960)

28. ROBERTS, A.B. and DE LUCA, H.F.:
Biochem. J. 102, 600 (1967)

29. SCHNEIDER, J.A.:
Über die A-Übervitaminose und ihre therapeutischen Möglichkeiten.
Ärztl. Wschr. Jg. 7, Hft. 34 (1952)

30. STÜTTGEN, G., H. KRAUSE:
Der Nachweis von tritium-markiertem Vitamin A in den Schichten der Haut nach lokaler Applikation.
Hautarzt 10, 504 (1959)

31. STÜTTGEN, G.:
Zur Lokalbehandlung von Keratosen mit Vitamin A-Säure.
Dermatologica (Basel) 124, 65 (1962)

32. STÜTTGEN, G.:
Die Vitamin A-Säure-Wirkung bei lokaler Applikation auf die menschliche Haut.
Fette, Seifen, Anstrichmittel 65, 239 (1963)

33. SULZBERGER, M.B., M.P. LAZAR:
Hypervitaminose A.
J. Amer. med. Ass. 146, 788 (1951)

34. THOMPSON, J.N. und PITT, G.A.:
Nature (Lond.) 188, 672 (1960)

35. THOMPSON, J., and MILNE, J.A.:
The use of retinoic acid in congenital ichthyosiform erythroderma
Brit. J. Derm. 81, 452 (1969)

36. WEITZEL, G., G. SCHNAPKA:
Zur Biochemie der Vitamin A-Säure
Schweiz. med. Wschr. 94, 218 (1964)

37. WOLF, G., S. G. KAHN, B.C. JOHNSON:
Metabolism studies with radioactive vitamin A
J. Amer. chem. Soc. 79, 1208 (1957)

Herrn Prof. Dr. med. G. Stüttgen
danke ich für die Überlassung des
Themas und die jederzeit freundlich
gewährte Unterstützung !

Lebenslauf

Am 16. Oktober 1945 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. med. Werner Schumacher und seiner Ehefrau Gisela, geb. Raedel in Berlin geboren.

Hier besuchte ich erst die 4. Grundschule und dann das Französische Gymnasium, wo ich 1962 das Brevet bestand.

Nach der Reifeprüfung im März 1965 begann ich zum Sommersemester 1965 an der Freien Universität Berlin das vorklinische Medizinstudium und legte am 15. März 1966 die naturwissenschaftliche Prüfung und am 20. März 1968 die ärztliche Vorprüfung ab.

Nach dem ersten klinischen Semester in Berlin setzte ich mein Studium an der Karl-Ruprecht-Universität Heidelberg fort.

Während meines klinischen Studiums arbeitete ich mehrere Monate als Famulus in Homburg (Saar), Berlin und Wichita (Kansas, USA).

Nach dem Wintersemester 1969/70 in Berlin studierte ich die beiden letzten klinischen Semester wieder in Heidelberg und legte dort am 25. 6. 1971 die ärztliche Staatsprüfung ab.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 4 Monate auf der Inneren Abteilung des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses in Berlin. Danach war ich 2 Monate an der Universitätskinderklinik und 2 Monate an der Psychiatrischen Universitätsklinik Kiel tätig. Die letzten 4 Monate arbeitete ich auf der Chirurgie des Städtischen Karl-Olga-Krankenhauses in Friedrichshafen.

Am 16. Februar 1973 erhielt ich die Vollapprobation.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31